# ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ

УДК 619:591.11
**П.М. Митрофанов**
*(ФГОУ ВПО «Чувашская ГСХА»)*

## ДЕССИМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ (ДВС-СИНДРОМ) БИОЛОГИЧЕСКОГО МИРА ЗЕМЛИ

Термин «ДВС-синдром» был предложен в 1950 г. американским патологом D. McKay, который при вскрытии трупа женщины, погибшей на фоне развивающейся отслойки плаценты от множественных массивных геморрагий, обнаружил многочисленные тромбы, обтурировавшие главным образом мелкие сосуды. В дальнейшем оказалось, что ДВС-синдром может развиваться при очень многих заболеваниях и состояниях человека. Сходный патологический синдром, представляющий угрозу жизни, затем был описан у многих видов животных, включая собак [4], лошадей [5], алеутских норок [8], морских свинок [6] и крупного рогатого скота [10]. Для определения данного синдрома были предложены и другие названия: синдром дефибринизации, коагулопатия потребления, тромбо-геморрагический синдром, внутрисосудистое микросвертывание и др. Однако ни один из этих терминов не охватывал в полной мере сущности данного общебиологического процесса. Лишь термин «ДВС-синдром» наиболее полно отображает сущность процесса, поскольку тромбоцитарно-фибриновые тромбы представляют собой морфологический субстрат данного патологического синдрома, общего для большего числа акушерско-гинекологических, инфекционных, хирургических, онкологических и ряда терапевтических заболеваний.

Следует подчеркнуть, что ДВС – это синдром, но не самостоятельная болезнь. Этот неспецифический процесс всегда является осложнением других заболеваний или патологических состояний, усугубляющим их течение и прогноз. ДВС-синдром характеризуется активацией факторов свертывания крови, которое приводит к появлению многочисленных тромбов в сосудах микроциркуляции (капиллярах, артериолах и венулах) различных органов. Внутрисосудистое свертывание часто сочетается с активацией фибринолитической системы, расщеплением фибрина и фибриногена, высвобождением продуктов их деградации.

**Причины.** Основные патологические состояния и заболевания, при которых развивается ДВС крови у животных, приведены в таблице.

Как видно из таблицы, ДВС характеризуется полиэтиологичностью. Причины «запускающие» механизм ДВС крови, неоднозначны. Они включают такие факторы, как эндотоксины, протеолитические ферменты, иммунные комплексы, нарушение кровотока, увеличение вязкости крови и многие другие.

И.Н. Бокарев (2000) предлагает следующую градацию интенсивности внутрисосудистого свертывания крови:

I степень интенсивности — нормальная гемокоагуляция, характеризующаяся наличием маркеров внутрисосудистого свертывания крови в нормальных пределах;

II степень интенсивности — уровень маркеров внутрисосудистого свертывания повышен, но существенно не влияет на клиническую картину заболевания;

III степень интенсивности — характеризуется тем, что внутрисосудистая гемокоагуляция вызывает нарушение функции органов, гипотензию вплоть до шока, или тромбогеморрагический феномен, или же

Таблица

| Агенты и состояния, вызывающие ДВС-синдром у животных | |
|---|---|
| Вирусы | Чума свиней |
| | Катаральная лихорадка овец |
| | Инфекционный гепатит собак |
| | Инфекционный перитонит кошек |
| Бактерии | |
| | Грам-отрицательные (эндотоксины) |
| Простейшие | Тейлериоз |
| | Саркоцистоз |
| | Бабезиоз |
| Грибки | Аспергиллез |
| Иммунокомплексные болезни | Алеутская болезнь норок |
| | Хламидиоз животных |
| | Системная красная волчанка |
| Опухоли | Рак |
| | Лейкоз |
| | Гемангиосаркома |
| Шок, стаз крови в сосудах | |
| Протеолитические ферменты | Панкреатит, укус ядовитых змей, |
| Афлатоксикоз | |

различные их сочетания.

**Классификация ДВС крови.** Клинико-морфологические проявления ДВС-синдрома многообразны. Они определяются степенью нарушения кровотока в системе микроциркуляции отдельных органов.

***По этиологии:*** ДВС септическое, травматическое, ожоговое, при лейкозах, иммуновоспалительных, сердечных, инфекционных заболеваниях и т.д. Кроме того, З.С. Баркаган, А.П. Момот (1999) в своей этиологической классификации выделяют:

1. Первично асептические формы, связанные

– с деструкцией органов, тканей и клеток (травмы, ожоги, острый внутрисосудистый гемолиз и др.);

– с развитием опухолей, лейкозов и т.п. (неопластические формы).

2. Инфекционно-септические формы, связанные с циркуляцией в кровотоке бактерий и/или их токсинов.

В зависимости от скорости развития и характера течения ДВС-синдрома выделяют острую (развивается в сроки от нескольких часов до суток), подострую (развивается в течение нескольких дней или недели) и хроническую (развивается в течение нескольких недель и месяцев) формы.

***Острая форма*** ДВС-синдрома обычно имеет генерализованный характер, сопровождается шоковым состоянием: гипотензией, острой дыхательной недостаточностью и пр. Развивается она при массивной деструкции органов и тканей, тяжелых инфекционно-септических заболеваниях, острых отравлениях, всех видах шока и терминальных состояниях.

***Подострая форма:*** ДВС может иметь локальный характер. Для нее типично более благоприятное течение. Развивается она при иммунокомплексных болезнях, хроническом гемолизе, уремии, циррозе печени, гепатитах, гломерулонефритах, онкологических заболеваниях.

Клинические и лабораторные проявления подострого ДВС бывают менее выражены, чем при остром процессе.

***Хроническая форма*** ДВС развивается при хламидиозах, аутоиммунных и ревматических заболеваниях, злокачественных новообразованиях, хроническом нефрите, гепатите, панкреатите и т.п.

В развитии ДВС-синдрома различают 4 стадии, каждая из которых имеет свою особую клинико-морфологическую характеристику. Первую стадию определяют гиперкоагуляция и внутрисосудистая агрегация клеток, активация ферментных систем (колликреин-кининовой или системы комплемента) с развитием свертывания крови и формированием блокады микроциркуляторного русла в органах. Морфологически эта стадия характеризуется множественными микротромбами.

Для второй стадии характерны повы-

шенный расход и уменьшение числа тромбоцитов, снижение количества фибриногена, использованного на образование фибрина. Основную роль в процессах ликвидации последствий активации системы свертывания крови играют печень и селезенка, что морфологически проявляется наличием тяжей и нитей фибрина в их синусоидах. При умеренной тромбопластинемии внутрисосудистые образования могут полностью удаляться из кровотока, и лишь наличие фибрина в фагоцитах свидетельствует о ДВС.

Третья стадия (активация фибринолиза) обеспечивает полноценное восстановление проходимости сосудов микроциркуляторного русла путем лизиса микротромбов. Высокий фибринолиз при ДВС-синдроме обеспечивается появлением в крови активной протеазы – плазмина, который расщепляет фибриноген и фибрин до ранних продуктов (фрагменты X и Y), а затем поздних (фрагменты D и E) деградации.

Четвертую стадию называют восстановительной, или стадией остаточных проявлений блокады сосудов. При благоприятном течении синдрома происходит лизис микротромбов и восстановление кровотока, наступает выздоровление, при неблагоприятном — развивается органная (легочная, почечная, печеночная, надпочечниковая) недостаточность.

**Патогенез.** В зависимости от особенностей патогенеза выделяют следующие виды ДВС — синдрома:

с преобладанием прокоагулянтного звена гемостаза;

с преобладанием сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза;

с одинаковой активностью прокоагулянтного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев.

ДВС-синдром с преобладанием активного прокоагулянтного звена гемостаза развивается вследствие массивного поступления в кровоток прокоагулянтов: при внутрисосудистом гемолизе, метастазирующем раке, обширной травме и т.п. При этом происходит активация прежде всего внешней системы свертывания крови. В эксперименте этот вариант ДВС воспроизводится при инфузии тромбина, тканевого тромбопластина.

ДВС-синдром с преобладанием сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза возникает вследствие генерализованного поражения стенок сосудов и/или первичного воздействия на тромбоциты. Он встречается при различных инфекционных заболеваниях, когда внутрисосудистое свертывание возникает под воздействием эндотоксинов, комплексов антиген-антител, а также в результате непосредственного повреждения эндотелий сосудов микроорганизмами. В эксперименте этот вариант ДВС может быть демонстрирован на модели генерализованной реакции Шварцмана.

ДВС-синдром с одинаковой активностью прокоагулянтного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев (формы смешанного патогенеза) сопровождает некоторые болезни крови (парапротеинемии, эритремии, тромбоцитемии), шок, ожоги.

Способствует развитию ДВС повреждение или блокада системы мононуклеарных фагоцитов, которые в норме фагоцитируют растворимые комплексы фибрина и осуществляют равновесие активных факторов свертывания.

Таким образом, патогенез ДВС-синдрома сложен: различные факторы могут либо непосредственно «запускать» ДВС (тромбопластин, большие концентрации тромбина), либо действуют через медиаторы (эндотоксин, иммунные комплексы), повреждающие эндотелий. Возникающие при этом гиперкоагуляция и тромбиногенез являются первичными процессами.

Вследствие действия этиологических факторов ДВС в сосудистое русло попадают разнообразные активаторы свертывания крови, вызывающие агрегацию тромбоцитов и образование тромбина в циркулирующей крови. В результате с кровью начинают циркулировать множество микросгустков и агрегатов форменных элементов. Это вызывает микроэмболию во многих органах и тканях. Микроэмболия приводит к микротромбозам и микрогеморрагии, а также микроскопическим очагам некробиотических изменений вследствие воспаления, связанного с тромбозом. В результате внутренние органы могут потерять критическое число своих анатомо-функциональных единиц. Основными органами-мишенями ДВС являются легкие, почки, печень, головной мозг и надпочечники. Повреждение этих жизненно важных органов зачастую служит причиной смерти больных с ДВС-синдромом.

**Патологическая анатомия и морфогенез.** Морфология и морфогенез ДВС-синдрома в большей степени зависят от основного заболевания, пусковых механизмов и длительности процесса. Независимо от сочетания этих факторов основными мор-

фологическими проявлениями ДВС-синдрома являются микротромбы, некрозы и кровоизлияния. Д.Д. Зербино и Л.Л Лукасевич (1989) указывают, что объективным доказательством развития внутрисосудистого свертывания крови признаны микротромбы. Описаны фибриновые, гиалиновые, тромбоцитарные, эритроцитарные, глобулярные и лейкоцитарные тромбы. Но именно наличию фибриновых микротромбов принадлежит решающая роль при диагностике ДВС. Они представляют собой округлые или цилиндрические образования, имеющие петлистое, либо волокнистое строение. Гиалиновые тромбы также состоят из фибрина и локализуются в капиллярах. Глобулярные тромбы представляют собой округлые или овальные тельца размерами от 10 до 200 мкм, каркасом для их образования служат сладжированные эритроциты, на которые откладываются фибриновые массы. Тромбоцитарные тромбы представляют собой эозинофильные зернистые массы, среди которых обнаруживаются отдельные нити фибрина, могут включатся также единичные лейкоциты и эритроциты. Лейкоцитарные тромбы состоят преимущественно из клеток миелоидного ряда, скрепленных нитями фибрина. Эритроцитарные тромбы состоят из фибрина, тромбоцитов и преобладающего количества гемолизированных эритроцитов. В смешанных тромбах имеется равное соотношение фибрина и одного или нескольких клеточных элементов крови. Наиболее часто встречаются фибринотромбоцитарные и фибриноэритроцитарные тромбы.

Многообразие этиологических факторов, нозологических форм, патогенетических условий, приводящих к развитию ДВС-синдрома, обусловливают многогранность проявлений внутрисосудистой коагуляции, участие в процессе различных органов и систем. Наиболее часто поражаются почки, легкие, надпочечники, печень, селезенка, поджелудочная железа.

Почки увеличены в размерах, набухшие, корковое вещество бледное с серо-желтоватым оттенком, при длительности процесса 2-3 суток нередко видны очаговые кортикальные некрозы, окруженные зоной гиперемии и кровоизлияний. Определяются выраженные дистрофические изменения эпителия канальцев вплоть до развития некробиоза и некроза. В микроциркуляторном русле почек имеет место закупорка капилляров клубочков фибриновыми, гиалиновыми, эритроцитарными или смешанными микротромбами.

В легких при ДВС-синдроме внутрисосудистая коагуляция выражена наиболее ярко. Встречаются все варианты микротромбов, а также агрегация, сладж и агглютинация форменных элементов крови. Все другие макро- и микроскопические признаки (полнокровие, отек, кровоизлияния в альвеолы), часто обнаруживаемые при ДВС-синдроме, считаются неспецифичными.

Наиболее частым проявлением ДВС в печени являются тяжи и нити фибрина, свободно лежащие в печеночных синусоидах. Изменения гепатоцитов обычно резко выражены в центрах долек, где часто наблюдаются центролобулярные некрозы.

Микротромбы в надпочечниках обычно сочетаются с множественными кровоизлияниями, дистрофическими и некротическими изменениями клеток в клубочковой и пучковой зонах коркового вещества, реже в сетчатой зоне и мозговом веществе.

Повреждение поджелудочной железы при ДВС—синдроме может варьировать от минимального до панкреонекроза. Степень патологии железы коррелирует с выраженностью микротромбов.

В селезенке макроскопически видны преимущественно геморрагические инфаркты различной величины. В разветвлениях селезеночной артерии возникают фибриновые и гиалиновые тромбы, в синусоидах – тяжи и нити фибрина. В фолликулах определяются белковые массы, содержащие фибрин.

В вышеуказанных и других органах характерными являются также изменения сосудистой стенки, предшествующие или сопровождающие синдром ДВС. К ним относятся плазматическое пропитывание, мукоидное и фибриноидное набухание стенок вплоть до возникновения фибриноидного некроза. Фибриноидные изменения стенок сосудов в настоящее время рассматриваются как результат повреждения иммунными комплексами. В измененных стенках сосудов и микротромбах методами иммунофлюоресценции выявляют компоненты иммунных комплексов -иммуноглобулины и комплемент, электронно микроскопически определяются депозиты иммунных комплексов.

**Клиническая картина** складывается из симптомов основного патологического состояния (болезни) и ДВС-синдрома. Клинические проявления ДВС крови могут быть многообразными в зависимости от вовлечения различных органов и систем.

При этом могут наблюдаться признаки нарушения сердечно-сосудистой системы (тахикардия, гипотония, шок); легких (одышка, хрипы, дыхательная недостаточность); почек (снижение диуреза, протеинурия, гематурия, анурия, почечная недостаточность); печени (гипербилирубинемия, гепатозы, печеночная недостаточность); надпочечников (гипогликемия) и др.

При остром генерализованном ДВС-синдроме тромбоцитопения и истощение плазменных факторов свертывания обуславливают наклонностью к кровотечениям. В тяжелых случаях развиваются проявления тромбозов любой локализации, синдром полиорганной недостаточности. Вместе с тем у части больных животных заболевание может протекать бессимптомно. Смертность от острого ДВС-синдрома достигает 40–50%.

**Лабораторная диагностика.** Поскольку какого-либо одного патогномоничного лабораторного признака ДВС не существует, необходима оценка как можно больших звеньев ситемы гемостаза (время свертывания крови, количество тромбоцитов, концентрация фибриногена, тромбиновое время, фибринолитическая активность, продукты деградации фибриногена (фибрина), ретракция кровяного сгустка и т.д.).

Острый генерализованный ДВС-синдром проявляется целым комплексом отклонений, включающем: 1) тромбоцитопению; 2) резкое уменьшение размеров сгустка (иногда он вообще невидим); 3) значительное удлинение протромбинового времени; 4) резкое уменьшение содержания фибриногена в плазме; 5) положительную пробу на паракоагуляцию мономеров фибрина с протамином; 6) очень высокое содержание D–димеров в плазме крови и продуктов деградации фибрина в сыворотке.

**Лечение.** Главный принцип лечения — скорейшее распознавание причины ДВС-синдрома и ее устранение (например, назначение антибиотиков широкого спектра действия при подозрении на сепсис, вызванный грамотрицательными возбудителями).

В I фазе ДВС цель лечения – нейтрализация активированных факторов свертывания крови, снижение активности тромбоцитов, восстановление концентрации и активности антитромбина III (AT III), улучшение реологических свойств крови.

Во II фазе ДВС основная цель терапии – замещение израсходованных факторов свертывания и AT III, разблокировка микроциркуляции в органах, поддержание жизненных функций организма.

В III фазе ДВС требуются энергичные лечебные меры для восполнения дефицита факторов свертывания и тромбоцитов, восстановления микроциркуляции, нейтрализации «протеазного взрыва» и патологического фибринолиза, поддержание жизненных функций организма (Гильманов А.Ж., Фазлыев М.М., 2004).

Литература

1. Гильманов А.Ж., Фазлыев М.М. Клиническая лабораторная диагностика, 2004, №4: 25–32
2. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. М. «Медицина». 1989, 256 с.
3. Лычеев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М. «Медицина». 1993
4. Garner R., Chater B.V. and Brown D.L. // Br.I. Haematol., 1974, 28:393—401.
5. Gunson D.E. and Rooney J.R.// Vet.Pathol, 1977, 14: 325-331.
6. Hawley H.B. et.al. //1. Med. Primatol., 1977, 6: 203–218.
7. Jubb K.V., Kennedy P.C., Palmer K. Pathology of domestic animals. Third ed. Vol.3: 44-45.
8. Me Kay D.G. и Margaretten W.// Arch. Intern. Med., 1967, 120: 129-134.
9. Nordstoga K. Thrombos. Haemostas., 1979 , vol.40: 561–562
10. Thomson J.W., Me Sherry B.J. and Valli V.E.O. // Can. J. Cotp. Med., 1974,38:457-466.

**В.В. Макаров, О.И. Сухарев, Б.А. Тимофеев**
*(Российский университет дружбы народов)*

# БОЛЕЗНЬ ДЖЕМБРАНА. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ, ЭПИЗООТОЛОГИЯ

Болезнь Джембрана (БД, Jembrana disease, JD), топонимическое название новой, раннее неизвестной науке инфекционной болезни вирусной этиологии, распространенной в Индонезии. Характеризуется острым, тяжелым течением с летальностью до 20% у рогатого скота, разводимого на о. Бали (*Bos javanicus*), и бо-